

Международная конференция
РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ ОТ НАУЧНЫХ РАЗРАБОТОК
ДО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Научные неудачи и споры, вызванные
дизайном клинического
исследования.

Результаты исследований
ATLANTIC и ORBITA

Лебедева Анастасия Юрьевна

Заместитель главного врача по медицинской части ГКБ им. И.В.
Давыдовского

Профессор кафедры госпитальной терапии №1 Лечебного
факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова



Руководства ESC/EACTS от 2014 года по реваскуляризации миокарда ¹

Рекомендация по ИМ с ↑ST	Класс	Уровень доказательности	Доказательная база
Рекомендовано добавить ингибитор P2Y ₁₂ к АСК, продолжая подобную терапию на протяжении 12 месяцев, в отсутствие противопоказаний, в частности, повышенного риска кровотечений	I	A/B	<ul style="list-style-type: none">• PLATO• TRITON• CURRENT-OASIS 7
Рекомендовано дать ингибитор P2Y ₁₂ при первом медицинском контакте пациента	I	B	<ul style="list-style-type: none">• Ссылки: 2,3,4,5

1. Windecker S et al. Eur Heart J 2014; 35:2541–2619

2. Bellemain-Appaix A et al. JAMA 2012;308:2507–2516

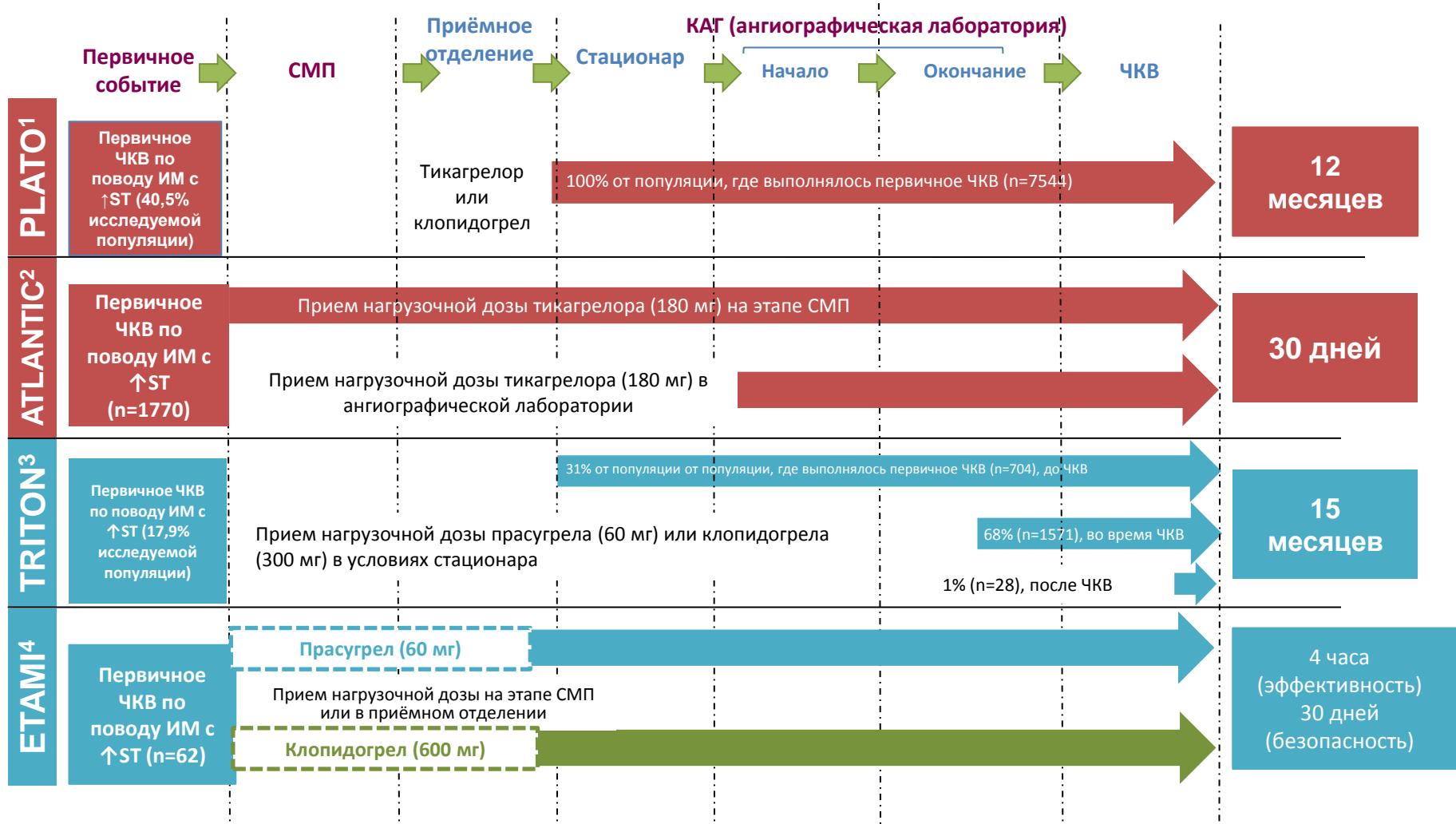
3. Zeymer U et al. Clin Res Cardiol 2012;101:305–312

4. Koul S et al. Eur Heart J 2011;32:2989–2997

5. Dorler J et al. Eur Heart J 2011;32:2954–2961



Схема терапии при проведении первичного ЧКВ по поводу ИМ с ↑ST в различных исследованиях



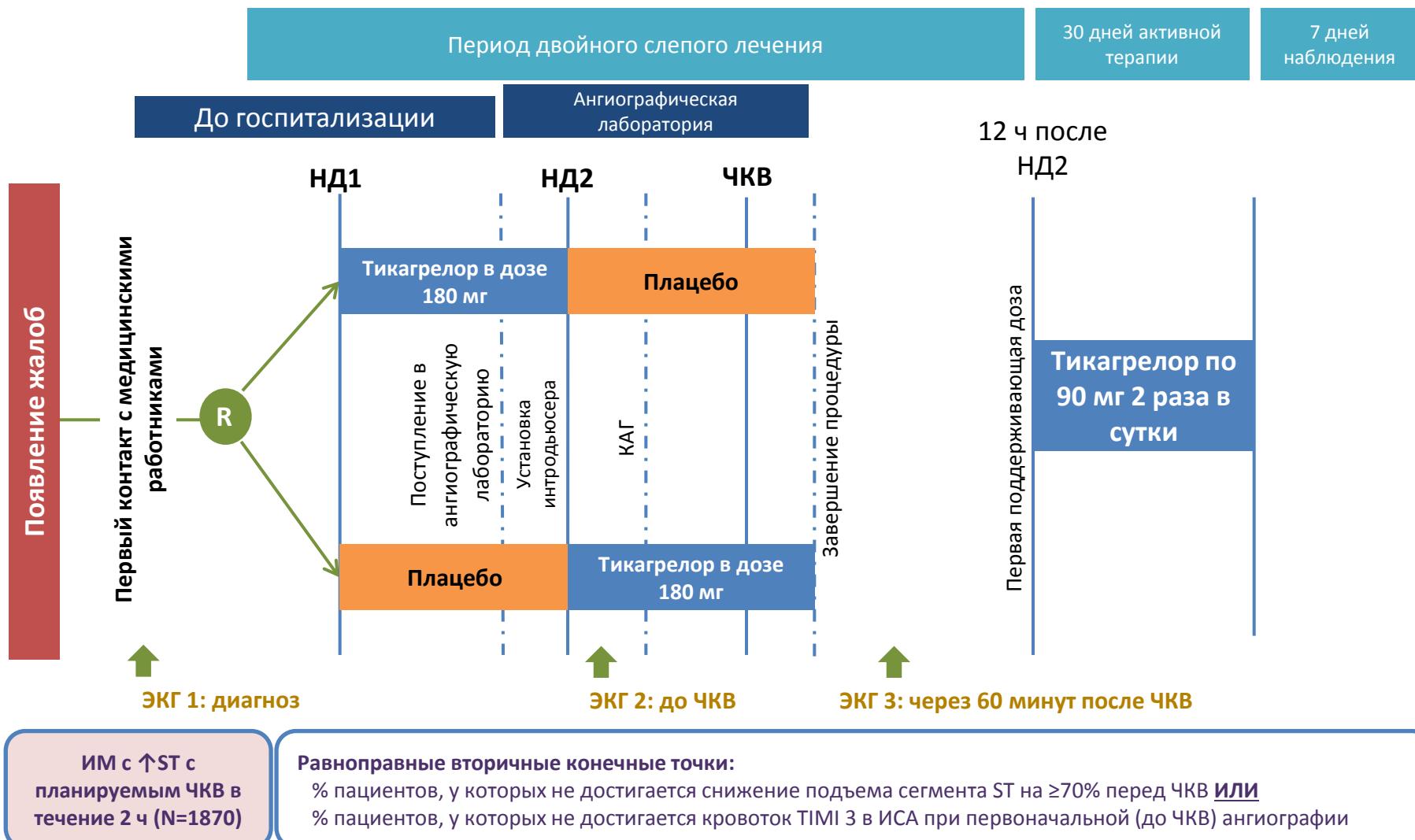
1. Steg PG et al. Circulation 2010;122:2131–2141

2. Montalescot G et al. Am Heart J 2013;165:515–522

3. Montalescot G et al. Lancet 2009;373:723–731

4. Zeymer U et al. Eur Heart J 2014;35:546–549 (дополнительный абстракт)

Дизайн исследования ATLANTIC: сравнение догоспитального* приема нагрузочной дозы тикагрелора с её приемом уже в условиях стационара перед ЧКВ по поводу ИМ с ↑ST (исследование IV фазы с целью доказательства превосходства одной стратегии лечения над другой)



* Догоспитально = в условиях скорой помощи или приемного отделения; на стационарном этапе = в ангиографической лаборатории
НД – нагрузочная доза, ИСА – инфаркт-связанная артерия

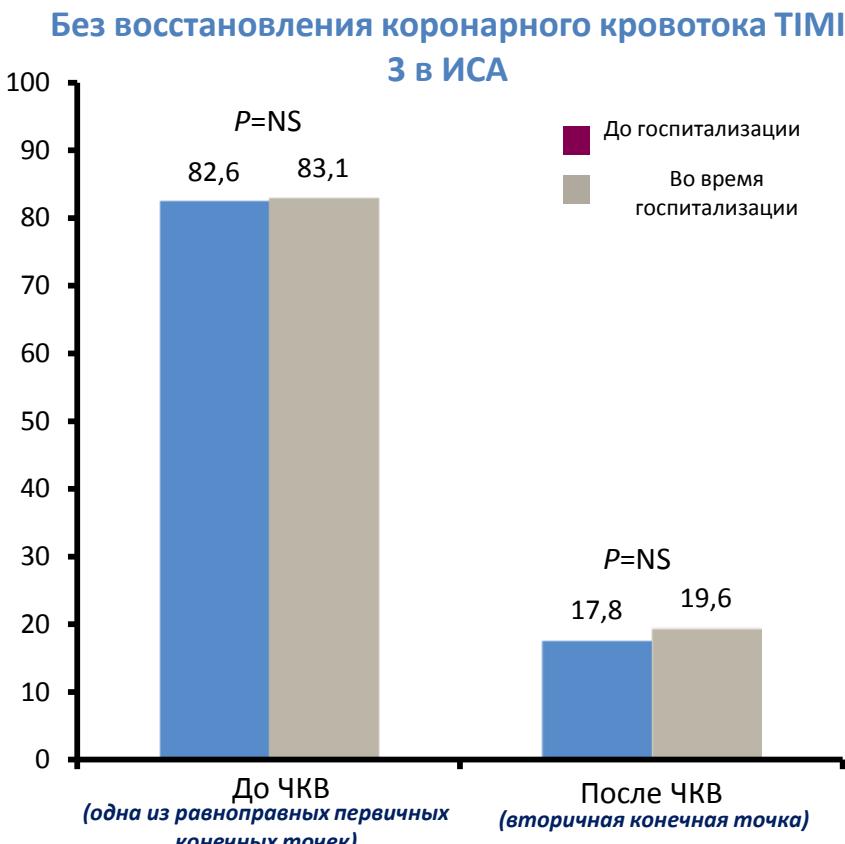
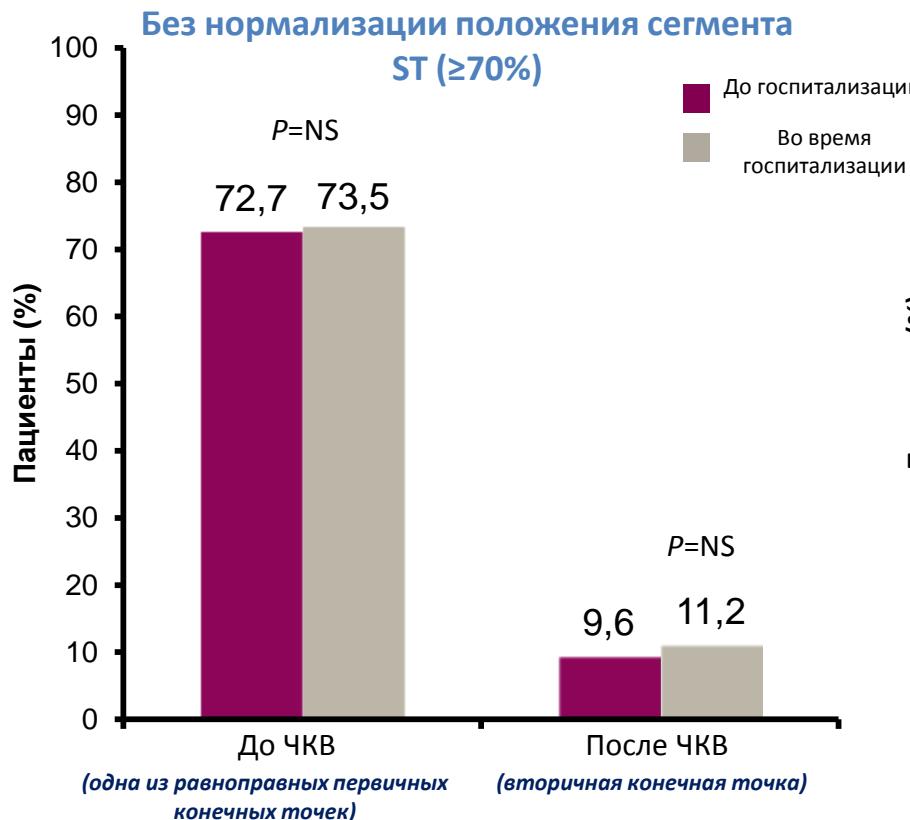
Все пациенты без противопоказаний будут также получать АСК в открытом режиме

Montalescot G et al. Am Heart J 2013;165:515–522



ATLANTIC: равноправные первичные и вторичные конечные точки (вспомогательные конечные точки)

В исследовании ATLANTIC не была достигнута ни одна из равноправных первичных конечных точек; результаты в группах догоспитального и госпитального приёма* нагрузочной дозы тикагрелора оказались схожими



Медиана времени между рандомизацией и ангиографией: 48 минут

Медиана разницы во времени между двумя стратегиями лечения: 31 минута

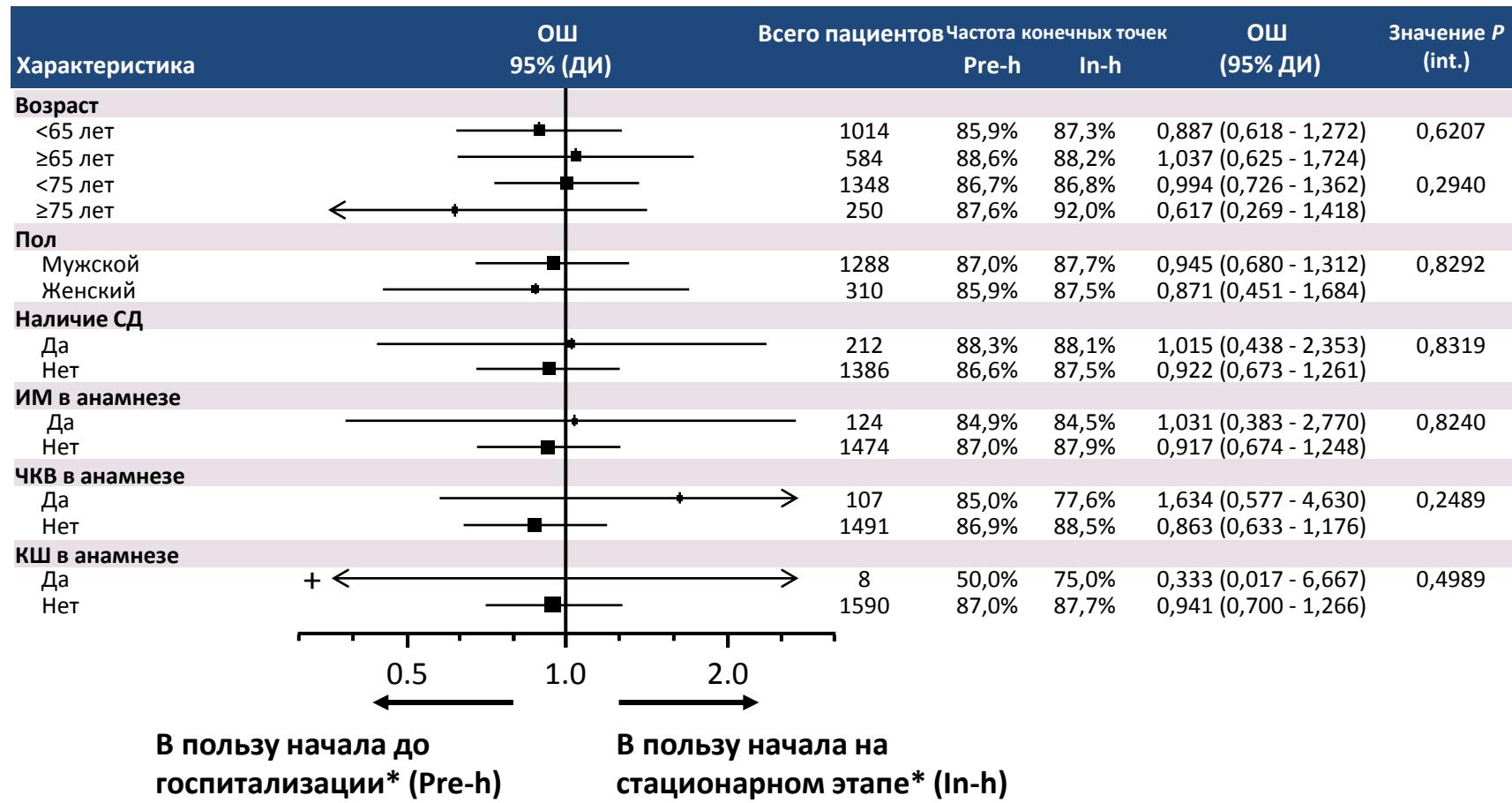
Схожие результаты по всему квартилю возможных значений задержки по времени

NS = недостоверно (not significant), ИСА – инфаркт- связанный артерия

* Догоспитально = в условиях скорой помощи или приемного отделения; на стационарном этапе = в ангиографической лаборатории

ATLANTIC: равноправные первичные конечные точки в зависимости от характеристик пациентов

Отсутствие снижения подъема сегмента ST на $\geq 70\%$ до ЧКВ (1)



СД = сахарный диабет, ОШ – отношение шансов, КШ – коронарное шунтирование

На оси X логарифмическая шкала

* Догоспитально = в условиях скорой помощи или приёмного отделения; на стационарном этапе = в ангиографической лаборатории



Клинические результаты в исследовании ATLANTIC

Вторичные конечные точки

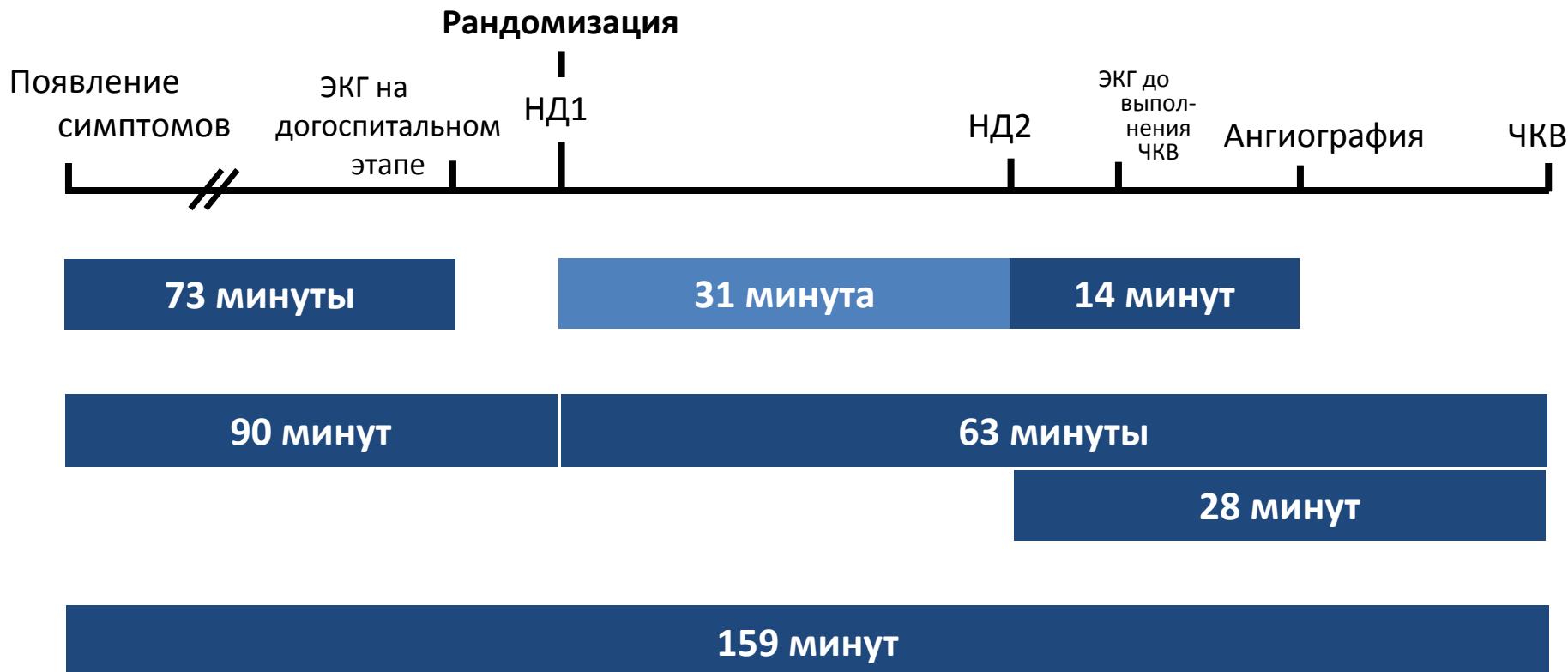
Оцениваемый параметр (значения = %)	Догоспитальное начало терапии тикагрелором * (N=906) n (%)	Начало терапии тикагрелором на стационарном этапе * (N=952) n (%)	Отношение шансов (95% ДИ)	Номинальное значение P
МАСЕ: совокупность смертельных исходов, ИМ, инсультов, экстренных реваскуляризаций или случаев подтверждённого тромбоза стента	41 (4,5)	42 (4,4)	1,03 (0,66 - 1,60)	0,91
Смертельные исходы (по любой причине) [†]	30 (3,3)	19 (2,0)	1,68 (0,94 – 3,01)	0,08
ИМ	7 (0,8)	10 (1,1)	0,73 (0,28 – 1,94)	0,53
Инсульты	4 (0,4)	2 (0,2)	2,11 (0,39 – 11,53)	0,39
ТИА	0	1 (0,1)	–	Не подлежит оценке
Случаи экстренной коронарной реваскуляризации	5 (0,6)	8 (0,8)	0,80 (0,59 – 1,10)	0,17
Подтверждённый тромбоз стента (за 30 дней)	2 (0,2)	11 (1,2)	0,19 (0,04 – 0,86)	0,02
Подтверждённый тромбоз стента (в течение 24 часов от ЧКВ по поводу первичного события)	0	8 (0,8)	–	0,008

В группе догоспитального начала терапии отмечалось уменьшение случаев подтверждённого тромбоза стента, по сравнению с группой начала терапии на стационарном этапе; эти данные, позволяющие генерировать дальнейшие гипотезы, представляются многообещающими и требуют дополнительного изучения в будущем

* Догоспитально = в условиях скорой помощи или приемного отделения; на стационарном этапе = в ангиографической лаборатории

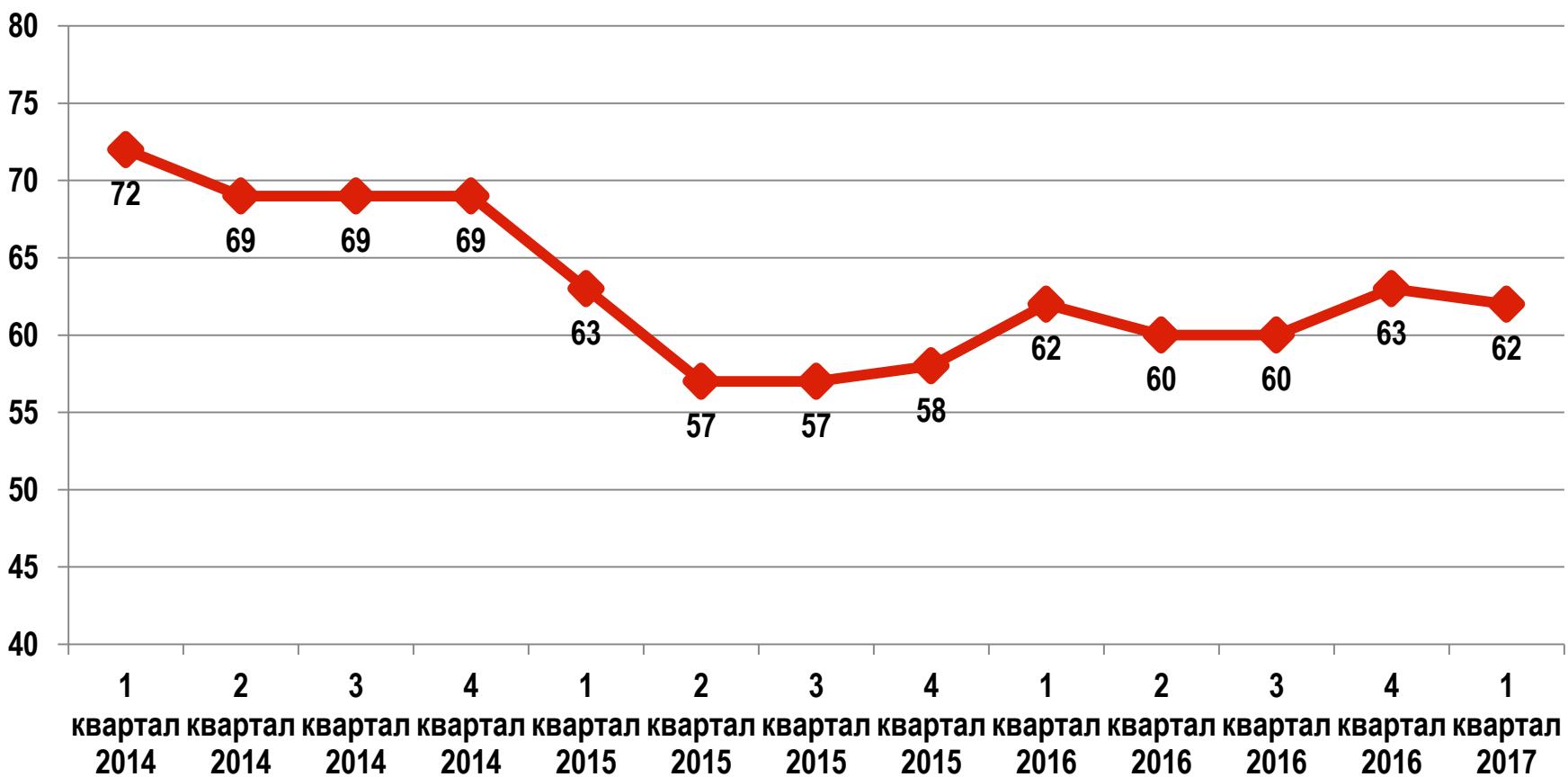
[†] Причины смертельных исходов были в основном связанными с кардиогенным шоком, остановкой кровообращения или разрывами сердца, а не с кровотечениями или ишемическими осложнениями. Было проведено подробное изучение медицинской документации пациентов, по результатам которого вычленить эффекты, обусловленные различными видами терапии, не удалось

Среднее время догоспитального и госпитального этапов





ВРЕМЯ «03-СТАЦИОНАР» 2014–2017гг (медиана)



Показания к реваскуляризации при стабильной ИБС

Тяжесть поражения артерий		Класс	Уровень
Для прогноза	Стеноз ствола ЛКА более 50%	I	A
	Любой проксимальный стеноз ЛКА более 50%	I	A
	Двухсосудистое или трехсосудистое поражение со стенозами более 50% при ФВЛЖ менее 40%	I	A
	Область ишемии более 10% левого желудочка	I	B
	Единственная коронарная артерия со стенозом более 50%	I	C
Для симптомов	Любой стеноз более 50% при наличии клиники стенокардии без эффекта от медикаментозного лечения	I	A

ЛКА – левая коронарная артерия; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 Документированная ишемия или ФРК ≤ 0.80 , если диаметр менее 90%

ORBITA (Objective Randomized Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina)

- 105 пациентов рандомизировано в группу ЧКВ, 95 – в группу плацебо-ЧКВ
- Однососудистое поражение с гемодинамически значимым стенозом
- Конечная точка – время выполнения нагрузки при стресс-тесте

Критерии включения и исключения

- Критерии включения
- Возраст 18-85 лет
- Стабильная стенокардия
- Как минимум одно ангиографически значимое поражение (более 70%) в одном сосуде, подходящее для ЧКВ

- Критерии исключения
- Стеноз более 50% в сосуде, не являющимся целевым
- ОКС
- Предыдущее коронарное шунтирование
- Поражение ствола ЛКА
- Противопоказания к стентам с лекарственным покрытием
- Хроническая окклюзия
- Тяжелое клапанное поражение
- Значимая систолическая дисфункция
- Умеренная и тяжелая легочная гипертензия
- Ожидаемая продолжительность жизни менее 2 лет
- Невозможность подписать информированное согласие

Характеристика больных

- I ФК стенокардии - 3%,
- II ФК стенокардии - 59%,
- III ФК стенокардии - 39%
- Предыдущие ЧКВ 13%
- Нормальная ФВ – 92%
- Средняя продолжительность болезни – 9 месяцев
- ПМЖВ – 69%
- Средняя степень стеноза – 85%, FFR до ЧКВ 0,72

Дизайн исследования

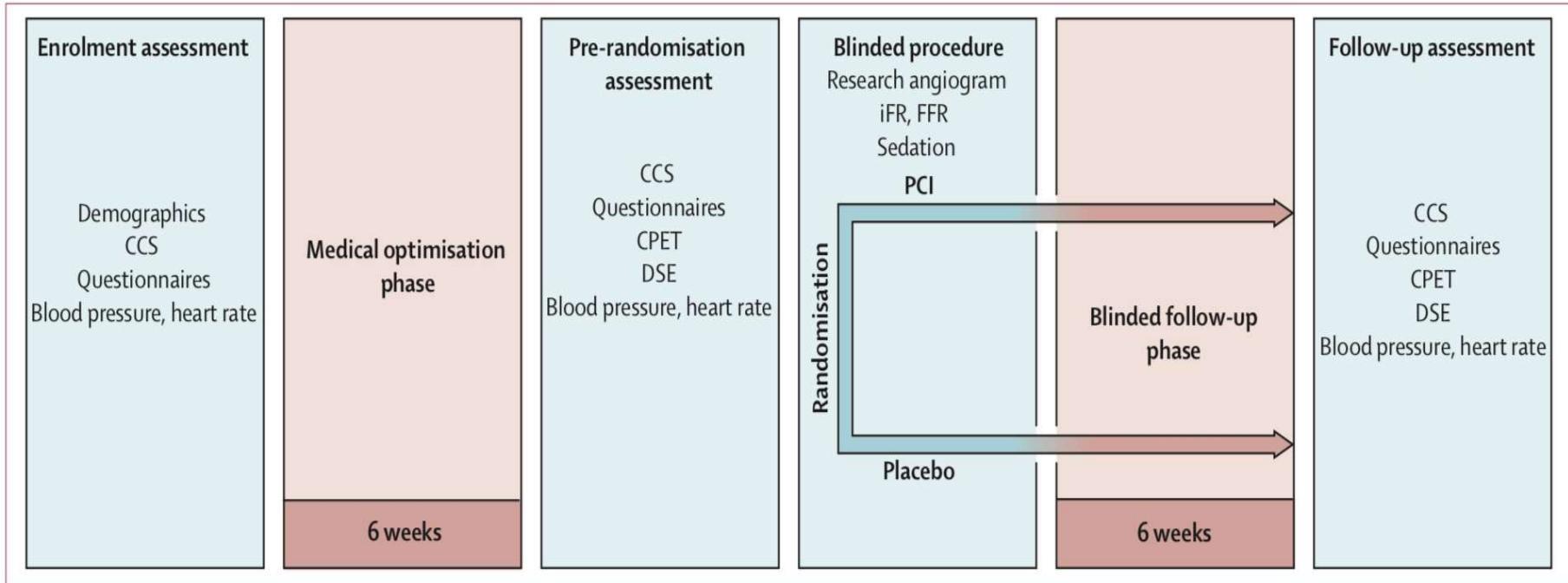


Figure 1: ORBITA study design

CCS=Canadian Cardiovascular Society angina severity grading. CPET=cardiopulmonary exercise testing. DSE=dobutamine stress echocardiography. iFR=instantaneous wave-free ratio. FFR=fractional flow reserve. PCI=percutaneous coronary intervention.

Результаты

- **Первичная конечная точка:** изменение времени нагрузки в основной группе составило 28,4 секунды против 11,8 сек в группе плацебо ($p=0,2$)
- **Вторичные конечные точки:**
- Изменение индекса Дюка по сравнению с исходным 1,22 против 0,1 ($p=0,1$)
- Изменения частоты приступов стенокардии по опросникам также недостоверно
- Количество принимаемых медикаментов не различалось

Повлияют ли результаты исследования на клиническую практику?

- Малая выборка
- Различная тяжесть поражения коронарного русла
- Спорные конечные точки
- Короткий период наблюдения

Что делать?

- Продолжать клинические исследования, в том числе с использованием «плацебо вмешательств»
- Отбирать пациентов на вмешательства, основываясь на действующих рекомендациях